

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 77 35157

(54) Procédé de préparation d'analogues de prostaglandines E.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). C 07 C 177/00; A 61 K 31/19.

(22) Date de dépôt 23 novembre 1977, à 14 h 30 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 24 novembre 1976, n. 49.089/1976 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 23 du 8-6-1979.

(71) Déposant : MAY AND BAKER LIMITED, résidant en Grande-Bretagne.

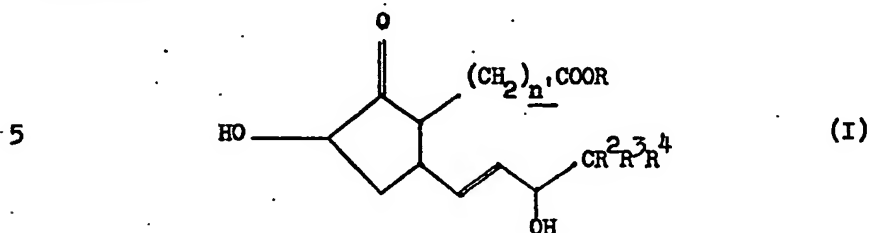
(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

La présente invention a trait à de nouveaux dérivés du cyclopentane, à un nouveau procédé pour leur préparation et à des compositions en contenant.

La présente invention concerne de nouveaux composés de formule générale :



(dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, R^2 et R^3 représentent chacun un atome d'hydrogène, R^4 représente un groupe n-butyle et n est égal à 6) et, quand R représente un atome d'hydrogène, leurs sels non-toxiques.

- 10 Dans les composés de formule (I) le groupe vinylène de la chaîne latérale $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ est en configuration trans.

Comme on peut le voir, la structure représentée par la formule générale (I) a quatre centres chiraux, trois d'entre eux se situant aux atomes de carbone de l'anneau auxquels sont attachés le groupe hydroxy et les chaînes latérales $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$ et $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^2\text{R}^3\text{R}^4$, et le quatrième centre chiral est situé à l'atome de carbone du groupe hydroxyméthylène de la chaîne latérale $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^2\text{R}^3\text{R}^4$. La présence de centres chiraux, comme on le sait, conduit à l'existence d'isomérisie. Quoi qu'il en soit, les composés de formule (I) selon la présente invention ont tous une configuration telle que les

15 chaînes latérales $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$ et $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ sont trans l'une par rapport à l'autre. En conséquence, tous les isomères de formule générale (I), et leurs mélanges, qui ont ces chaînes latérales en configuration trans l'une par rapport à l'autre font partie du domaine de la présente invention.

20

Les composés de formule (I) sont inclus dans le domaine des composés décrits dans le brevet britannique 1 424 806 et dans ses correspondants dans d'autres pays, par exemple le brevet américain 3 923 872 ainsi que les brevets américains 3 933 890 et 4 045 467 et la demande de brevet américain 5 n° 652 329 (déposée le 26 janvier 1976) qui en sont des divisions.

Les demandes de brevets anglais 1 405 301 et français 72.42929 (2 162 213), qui revendiquent la priorité des demandes américaines n° 204 772 du 3 décembre 1971 et 287 249 du 8 septembre 1972, décrivent et revendiquent aussi, entre autres, une certaine classe de composés englobés par la formule 10 (I). Dans le présent texte on utilise le système de nomenclature décrit par Nelson, J. Med. Chem., 17(9), (1974), 911-918.

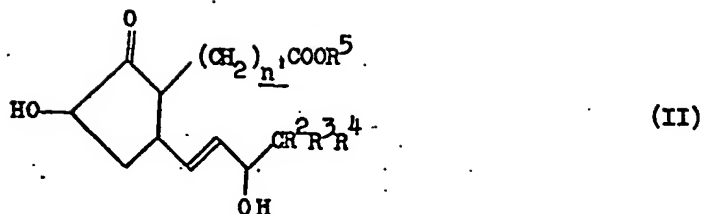
Les composés de formule (I) et, quand R représente un atome d'hydrogène, leurs sels non-toxiques, ont d'intéressantes propriétés pharmacologiques comprenant, par exemple, la génération d'hypotension, la bronchodila- 15 tation, l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique et la stimulation de la contraction utérine, ainsi que l'activité de dépression du système nerveux central.

Dans des tests de laboratoire, l'ester méthylrique de la (+)-(10 R et S, 15 S)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine E_1 est 0,3 fois aussi actif que 20 la prostaglandine E_1 naturelle pour la stimulation de la contraction utérine chez la rate, et sa durée d'activité se situe entre 3 et 7 minutes, quand on l'administre par voie intraveineuse.

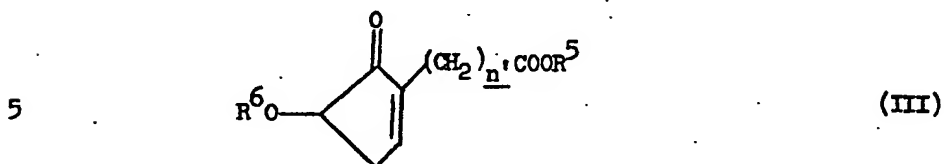
Chez le chat anesthésié, l'ester méthylrique de la (+)-(10 R et S, 15 S)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine E_1 est 0,2 fois aussi actif que la 25 prostaglandine E_1 pour provoquer une chute de 20 mmHg de la tension diastolique quand on l'administre par voie intraveineuse.

L'ester méthylrique de la (+)-(10 R et S, 15 S)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine E_1 et l'ester méthylrique de la (+)-(10 R et S, 15 R)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine E_1 et leurs mélanges, ainsi que la (+)-(10 R et S, 30 15 S)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine E_1 n'ont pas été décrits spécifiquement ni caractérisés auparavant, et ils constituent, ainsi que le procédé pour leur préparation décrit ci-après et que les compositions les contenant, des caractéristiques spéciales de la présente invention.

Selon une caractéristique de la présente invention, les composés de 35 formule générale :



(dans laquelle R^5 représente un groupe méthyle, et R^2 , R^3 , R^4 et n sont tels que définis précédemment), englobés par la formule générale (I), se préparent par réaction de composés de formule générale :



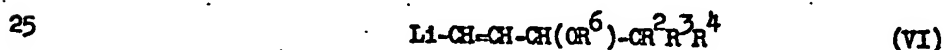
[dans laquelle R^5 et n sont tels que définis précédemment et R^6 représente un groupe protecteur convenable, labile en milieu acide, de tels groupes protecteurs étant ceux qu'il est facile d'éliminer par hydrolyse acide et qui ne causent pas de réactions secondaires, par exemple un groupe tétrahydropyranyle-2 (non-substitué ou substitué par au moins un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone), ou un groupe tétrahydrofuranyle-2, ou un groupe trialkoxysilyle de formule générale :



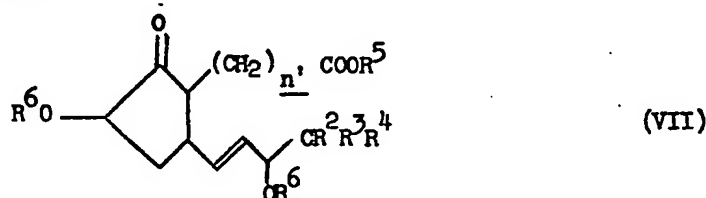
(dans laquelle R^7 et R^8 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupe méthyle ou éthyle, et R^9 représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone), par exemple un groupe triméthylsilyle, diméthylisopropylsilyle ou tert.-butyldiméthylsilyle, ou un groupe alcoxy-1 alcoyle de formule générale :



(dans laquelle R^{10} représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone, et R^{11} représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone), par exemple un groupe éthoxy-1 éthyle] avec une solution d'un composé de formule générale :

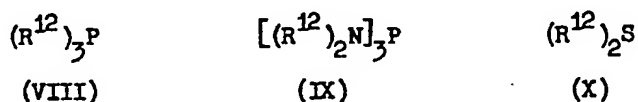


(dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 et R^6 sont tels que définis précédemment), au sein d'un éther, par exemple l'éther diéthylique ou le tétrahydrofuranne, en présence d'un composé du cuivre, de préférence un composé cuivreux soluble dans l'éther utilisé comme solvant, en milieu anhydre, sous atmosphère inerte (par exemple d'azote ou d'argon), et à basse température (de préférence entre -10 et -80°C, plus particulièrement entre -15 et -25°C), pour former des produits de formule générale :

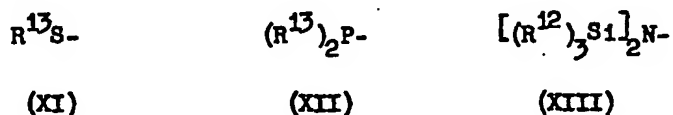


(dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 et n sont tels que définis précédemment, les groupes représentés par les symboles R^6 étant identiques ou différents), puis hydrolyse des composés de formule (VII) en milieu modérément acide (par exemple dans de l'acide acétique aqueux d'une concentration de 60 à 80 % en volumes, en présence d'un solvant organique inerte, par exemple l'éther diéthylique ou le tétrahydrofuranne, et, de préférence, à une température de 15 à 50°C), pour former des composés de formule (II).

Parmi les composés du cuivre qui conviennent, on peut citer les complexes formés par un alcynyl-cuivre, par exemple le pentynyl-cuivre, avec une phosphine tertiaire soluble dans l'eau, par exemple l'hexaméthylphosphotriamide ou, plus particulièrement, les complexes formés par un halogénure cuivreux, par exemple l'iodure cuivreux, avec des composés de formules générales (VIII), (IX) ou (X) :



ou avec des coordinats de formules générales (XI), (XII) ou (XIII) :

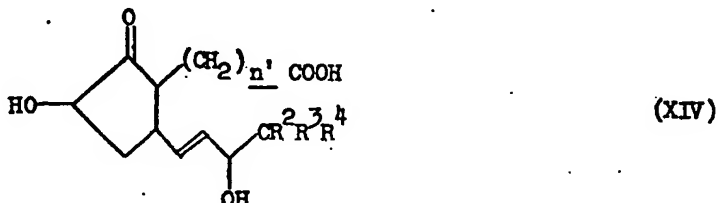


(formules dans lesquelles R^{12} représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone et R^{13} représente un groupe aryle, par exemple phényle).

Les composés de formule (VI) et les composés du cuivre peuvent être

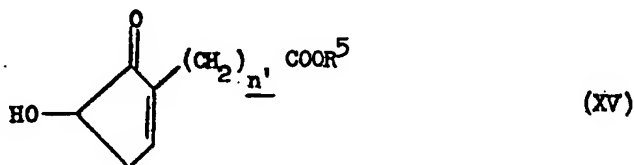
préparés par application ou adaptation de méthodes connues, par exemple les méthodes décrites par Sih et coll., J.A.C.S., 97 (1975), 857-874 et par Corey et coll., J.A.C.S., 94 (1972), 7210.

Selon une autre caractéristique de la présente invention, les composés de formule générale :



(dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 et n' sont tels que définis précédemment), englobés par la formule générale (I), se préparent par hydrolyse des composés de formule (II) par action de levure, de préférence de levure boulangère, en milieu aqueux.

Les composés de formule (III) peuvent se préparer à partir de composés de formule générale :



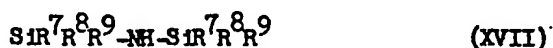
(dans laquelle R^5 et n' sont tels que définis précédemment) par application ou adaptation de méthodes connues.

Par exemple, les composés de formule (III) dans laquelle R^6 représente un groupe tétrahydropyranyle-2 (non-substitué ou substitué par au moins un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone) ou un groupe tétrahydrofuranyle-2 ou un groupe alcoxy-1 alcoyle de formule (V) (dans laquelle R^{10} et R^{11} sont tels que définis précédemment) peuvent être préparés par réaction de composés de formule (XV) avec du dihydro-2,3 pyranne ou le dihydro-2,3 pyranne alcoylé approprié ou avec du dihydro-2,3 furanne ou avec un composé de formule générale:



(dans laquelle R^{10} et R^{11} sont tels que définis précédemment), par exemple l'éther éthyl-vinyle, en présence d'une quantité catalytique d'un acide, par exemple un acide minéral (tel que l'acide chlorhydrique concentré) ou un acide organique fort (tel que l'acide p-toluènesulfonique). On exécute de pré-
 5 férence la réaction en présence d'un solvant organique inerte, par exemple un hydrocarbure halogéné, tel que le dichlorométhane, à une température de 15 à 75°C, de préférence entre 20 et 40°C.

Les composés de formule (III) dans laquelle R^6 représente un groupe trialkoxysilyle de formule (IV) (dans laquelle R^7 , R^8 et R^9 sont tels que
 10 définis précédemment) peuvent être préparés par réaction de composés de formule (XV) avec un hexaalkoxydisilazane de formule générale :

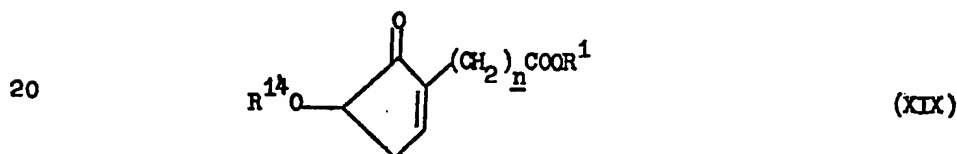


(dans laquelle R^7 , R^8 et R^9 sont tels que définis précédemment), en présence d'un composé de formule générale :



(dans laquelle R^7 , R^8 et R^9 sont tels que définis précédemment) ou de chlorure d'hydrogène gazeux, en milieu anhydre, par exemple au sein de tétrahydrofur-
 15 ranne anhydre comme solvant.

Les composés de formule (XV) sont englobés par la formule générale :

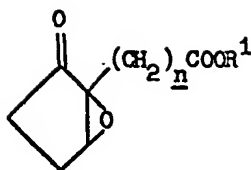


(dans laquelle R^{14} représente un atome d'hydrogène ou un groupe acyle carbo-
 20 xylique, par exemple un groupe alcanoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe benzoyle, R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à
 25 12 (par exemple de 1 à 4 ou de 7 à 12) atomes de carbone, et n représente 4 à 8, de préférence 6).

Lesdits composés de formule (XIX) et leurs sels quand R^1 représente un atome d'hydrogène, sont décrits et revendiqués dans le brevet français
 2 338 244 de la demanderesse et dans la demande de brevet allemand corres-
 30 pondante P 27 01 455.7.

Les composés de formule (XIX) se préparent par réaction d'un composé

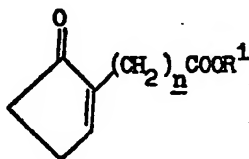
de formule générale :



(XX)

- (dans laquelle R^1 et n sont tels que définis précédemment) avec un acide, de préférence comme milieu réactionnel, et à chaud, par exemple à la température de reflux du mélange réactionnel. Pour la préparation des composés de formule (XIX) dans laquelle R^{14} représente un groupe acyle (R^1 et n étant tels que définis précédemment), le réactif acide utilisé est l'acide correspondant de formule $R^{14}-OH$; et pour la préparation des composés de formule (XIX) dans laquelle R^{14} représente un atome d'hydrogène (R^1 et n étant tels que définis précédemment), le réactif acide utilisé est un acide minéral, de préférence dilué, par exemple de l'acide sulfurique dilué, de préférence en présence d'un solvant organique inerte, par exemple l'acétone ou le dioxanne.

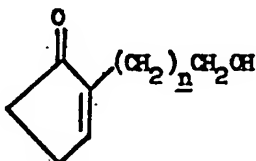
Les composés de formule (XX) se préparent par époxydation d'un composé de formule générale :



(XXI)

- (dans laquelle n et R^1 sont tels que définis précédemment), de préférence par réaction avec de l'eau oxygénée et un hydroxyde de métal alcalin (par exemple l'hydroxyde de sodium) au sein d'un solvant organique inerte, par exemple un alcool inférieur (tel que le méthanol), à une température voisine de ou inférieure à la température ambiante, de préférence de 0° à $25^\circ C$.

Les composés de formule (XXI) dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène (n étant tel que défini précédemment) se préparent par oxydation d'un composé de formule générale :

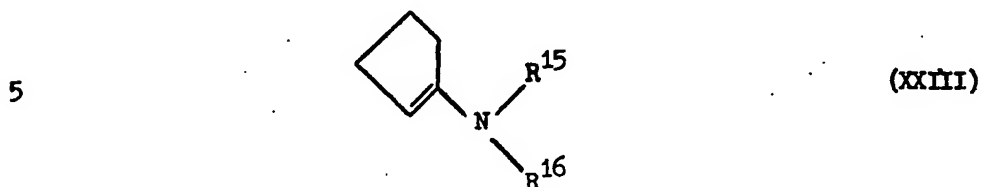


(XXII)

- (dans laquelle n est tel que défini précédemment), de préférence par action de trioxyde de chrome et d'acide sulfurique aqueux en présence d'un solvant

organique inerte, par exemple l'acétone, à une température voisine de ou inférieure à la température ambiante.

Les composés de formule (XXII) se préparent par réaction d'un composé de formule générale :



[dans laquelle R^{15} et R^{16} représentent chacun un groupe alcoyle, ou bien R^{15} et R^{16} ensemble représentent une chaîne hydrocarbonée à 4 ou 5 maillons, qui peut être interrompue par un ou deux atomes d'oxygène ou d'azote (chaîne dans laquelle de tels atomes d'azote additionnels sont sous la forme $-N=$ ou

10 $\begin{smallmatrix} R^{17} \\ | \\ -N- \end{smallmatrix}$, R^{17} représentant un groupe alcoyle), les atomes de carbone de ladite chaîne hydrocarbonée portant facultativement chacun 1 ou 2 groupes alcoyles] avec un aldéhyde de formule générale :



dans laquelle R^{18} représente un atome d'hydrogène ou un groupe tétrahydropyranyle-2 non-substitué ou substitué, par exemple, par au moins un groupe alcoyle, et n est tel que défini précédemment. On exécute la réaction par chauffage au sein d'un solvant organique inerte, par exemple un hydrocarbure aromatique (tel que le benzène), avec élimination continue de l'eau, de préférence entre 60 et 120°C, puis hydrolyse en milieu acide (par exemple avec 20 de l'acide chlorhydrique) et, de préférence, à la température ambiante, puis chauffage avec un acide (par exemple de l'acide chlorhydrique concentré), à environ 100°C de préférence, et, de préférence, au sein d'un solvant organique inerte, tel qu'un alcool (par exemple le butanol), pour provoquer la migration de la double liaison de la position exocyclique à la position endocyclique.

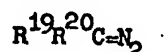
25 Les composés de formule (XIX) dans laquelle R^1 représente un groupe alcoyle de 1 à 12 atomes de carbone (R^{14} et n étant tels que définis précédemment) se préparent par estérification d'un acide carboxylique de formule (XIX) dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène, par application ou adaptation de méthodes connues pour l'estérification des acides carboxyliques.

30 Ainsi, on peut exécuter l'estérification par réaction avec un alcool de formule générale :



(XXV)

(dans laquelle $R^{5'}$ représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 12 atomes de carbone), dont on peut utiliser un excès comme milieu solvant, en présence d'un acide minéral, par exemple l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique, de préférence entre 50 et 160°C, et avantageusement à la température de reflux du mélange réactionnel, ou, quand R^1 représente un groupe de formule $-CHR^{19}R^{20}$ (dans laquelle les symboles R^{19} et R^{20} , qui sont identiques ou différents, représentent chacun un groupe alcoyle ou, de préférence, un atome d'hydrogène, le nombre total d'atomes de carbone dans le groupe $-CHR^{19}R^{20}$ étant de 12 au plus), par réaction avec un diazoalcane de formule générale :



(XXVI)

(dans laquelle R^{19} et R^{20} sont tels que définis précédemment) au sein d'un solvant organique inerte, de préférence un éther dialcoylique (par exemple l'éther diéthylique) et, de préférence, à la température ambiante.

On peut aussi faire réagir un sel d'argent d'un tel acide carboxylique de formule (XIX) avec un halogénure d'alcoyle de formule générale :



(XXVII)

(dans laquelle Z^1 représente un atome d'halogène et $R^{5'}$ est tel que défini précédemment), facultativement en présence d'un solvant organique inerte, par exemple un hydrocarbure aromatique (tel que le benzène), à chaud, par exemple entre 40 et 110°C, et avantageusement à la température de reflux du mélange réactionnel.

Les composés de formule (XXI) dans laquelle R^1 représente un groupe alcoyle de 1 à 12 atomes de carbone (n étant tel que défini précédemment) peuvent être préparés par estérification des acides carboxyliques de formule (XXI) dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène, par application ou adaptation des méthodes décrites ci-dessus pour l'estérification des acides carboxyliques de formule (XIX).

Les composés de formule (XIX) dans laquelle R^{14} représente un atome d'hydrogène se préparent par hydrolyse des composés de formule (XIX) dans laquelle R^{14} représente un groupe acyle carboxylique, par exemple par action d'un carbonate de métal alcalin, tel que le carbonate de sodium, au sein d'un milieu hydro-alcanolique, par exemple du méthanol aqueux.

Les sels des acides carboxyliques de formules (I) et (XIX) dans lesquelles R ou R^1 , respectivement, représente un atome d'hydrogène se préparent par appli-

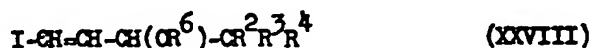
cation ou adaptation de méthodes connues pour la préparation de sels d'acides carboxyliques, par exemple par réaction de quantités stoechiométriques d'acides de formule (I) ou (XIX) (dans lesquelles R ou R¹, respectivement, représente un atome d'hydrogène) et de la base appropriée, par exemple un hydroxyde ou un carbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux, de l'hydroxyde d'ammonium, de l'ammoniac ou une amine, au sein d'un solvant convenable, qui est de préférence de l'eau dans le cas de la préparation des sels de métaux alcalins et de l'eau ou de l'isopropanol dans le cas des sels d'amines. On peut isoler ces sels par lyophilisation de la solution ou, s'ils sont suffisamment insolubles dans le milieu réactionnel, par filtration, après élimination d'une partie du solvant si c'est nécessaire.

Ces sels non seulement sont utiles en eux-mêmes mais peuvent aussi être utilisés à des fins de purification des acides desquels ils dérivent, par exemple en tirant parti des différences de solubilité entre les sels et les acides desquels ils dérivent dans l'eau et dans les solvants organiques, par des techniques bien connues des spécialistes. Les acides peuvent être régénérés à partir de leur sels par des méthodes connues, par exemple par traitement à l'aide d'un acide minéral, tel que l'acide chlorhydrique dilué.

Il doit être entendu que lorsque, dans le présent texte, on se réfère aux composés de formules (I) ou (XIX), on entend se référer aussi, quand le contexte le permet, à ces sels des composés de formules (I) ou (XIX) dans lesquelles R ou R¹, respectivement, représente un atome d'hydrogène.

Comme on le comprendra facilement, les formes énantiomères des composés de l'invention et de leurs intermédiaires, qui proviennent du ou des centres chiraux mentionnés plus haut, peuvent être séparés par application ou adaptation de méthodes connues. Par exemple, les formes énantiomères des composés acides de formules (I) ou (XIX) dans lesquelles R ou R¹, respectivement, représente un atome d'hydrogène peuvent être séparés par formation de sels avec une base optiquement active, puis séparation des paires de diastéréoisomères obtenues, par exemple par cristallisation fractionnée à partir d'un système solvant convenable, puis régénération séparée des acides énantiomères de formules (I) ou (XIX).

Les formes énantiomères des intermédiaires de formule (VI) peuvent être préparées, par exemple, à partir des formes énantiomères des composés de formule générale :



(dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 et R^6 sont tels que définis précédemment) par application ou adaptation de méthodes connues, par exemple les méthodes, citées plus haut, décrites par Sih et coll. (op. cit.) et Corey et coll. (op. cit.).

5 Les formes énantiomères des composés de formule (XXVIII) peuvent être préparées par application ou adaptation de méthodes connues, par exemple les méthodes décrites par Kluge et coll., J.A.C.S., 94 (1972), 7827-7832.

10 Les formes énantiomères des intermédiaires de formule (XIX) peuvent être séparées, par exemple, par formation d'un dérivé, tel qu'une oxime, en utilisant un agent optiquement actif, tel qu'un analogue optiquement actif de l'hydroxylamine, puis séparation de la paire de diastéréoisomères obtenue, par exemple par cristallisation fractionnée ou par chromatographie, puis
15 régénération séparée, par des méthodes connues, des intermédiaires énantiomères de formule (XIX). On peut mettre au point des méthodes convenables d'après les méthodes décrites par Pappo et coll., Tetrahedron Letters (1973), 943-944.

Par le terme "méthodes connues" tel qu'on l'emploie dans le présent texte, on entend des méthodes antérieurement utilisées ou décrites dans la littérature.

20 Les exemples suivants illustrent la préparation des nouveaux composés de la présente invention, et les exemples de référence qui les suivent illustrent la préparation d'une matière de départ utilisée dans l'exemple 1.

EXEMPLE 1

On ajoute rapidement, à l'aide d'une seringue, une solution de tert.-butyllithium dans du pentane (13,0 ml; 1,0 M) à une solution de (\pm)-(éthoxy-1 éthoxy)-3 iodo-1 octène-1 trans (2,10 g) dans de l'éther diéthylique anhydre 5 (50 ml), à une température de -70 à -80°C, sous atmosphère d'argon sec. On agite le mélange résultant entre -70 et -80°C pendant encore deux heures, ce qui donne une solution A.

Pendant ce temps, on ajoute, en utilisant une seringue, de la tri-n-butylphosphine fraîchement distillée (1,4 ml) à une solution d'un complexe 10 tri-n-butylphosphine-iodure de cuivre (I) (2,22 g) dans de l'éther diéthylique anhydre, sous atmosphère d'azote sec, à la température ambiante, ce qui donne une solution B.

On transfère, à l'aide d'une seringue, la solution B dans la solution A et on agite le mélange jaune obtenu entre -70 et -80°C pendant 50 minutes, puis on le traite goutte à goutte, en utilisant une seringue, par une 15 solution de (\pm)-[(tétrahydropyranyl-2 oxy)-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl]-7 heptanoate de méthyle (1,71 g) dans de l'éther diéthylique anhydre (60 ml), tout en maintenant la température entre -70 et -80°C. On agite le mélange résultant entre -70 et -80°C pendant une heure, puis on le réchauffe jusqu'entre -18 et 20 -23°C et on l'agite dans ce domaine de température pendant 45 minutes. On traite ensuite le mélange, goutte à goutte, en utilisant une seringue, par une solution aqueuse de sulfate d'ammonium (50 ml; 20 % en poids/volume), puis on verse le mélange résultant dans un mélange d'éther diéthylique (100 ml) et d'une solution aqueuse froide de sulfate d'ammonium (50 ml ; 20 % en poids/volume). On 25 sépare la couche aqueuse et on l'extraît trois fois par de l'éther diéthylique. On réunit les extraits et la couche étherée et on lave le tout par une solution aqueuse de sulfate d'ammonium (20 % en poids/volume), puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de magnésium et on évapore sous vide (en maintenant la température en dessous de 40°C), 30 ce qui donne une huile brun pâle (6,88 g). On traite cette huile brune (6,70 g) par un mélange d'acide acétique glacial (65 ml), d'eau (35 ml) et de tétrahydrofurane (10 ml), et on laisse reposer le mélange résultant à 40°C pendant 20 heures. On l'évapore ensuite sous vide (en maintenant la température en dessous de 40°C). On ajoute du toluène (20 ml) au résidu et on évapore de nouveau le mélange pour éliminer les dernières traces d'acide acétique et d'eau, 35 ce qui donne une huile brun pâle (6,30 g) comme résidu.

On chromatographie une portion (2,40 g) de ce résidu sur une colonne de gel de silice (140 g), en éluant par un mélange (1/2 en volumes) d'acétate

d'éthyle distillé et de cyclohexane distillé, ce qui donne deux composants diastéréoisomères de 1'[(hydroxy-3 octène-1 trans-yl)-2 hydroxy-4 oxo-5 cyclopentyl]-7 heptanoate de méthyle.

Par analogie avec les prostaglandines connues, la substance (25 mg) la plus proche de l'origine (composant "1a") est estimée être l'ester méthylique de la (+)-(10 R et S, 15 S)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine E₁ [RMN (solution à environ 5 % en poids/volume dans du deutérochloroforme) : multiplets à 0,85-1,0 δ, 1,05-1,95 δ, 2,0-2,5 δ, 2,5-2,9 δ, 3,8-4,4 δ et 5,4-5,8 δ, singulet à 3,65 δ]. On purifie encore le composant 1a (25 mg) par 10. chromatographie en couche mince sur gel de silice, en éluant par un mélange (7/3 en volumes) de dichlorométhane et d'acétone et on examine le produit purifié (7,3 mg) par spectre de masse (ion moléculaire à 368, ions-fragments à 297, 265 et 247).

La substance (30 mg) la plus éloignée de l'origine dans le chromatographe en colonne (composant "1b") est estimée être l'ester méthylique de la (+)-(10 R et S, 15 R)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine E₁.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du composant 1b est identique à celui du composant 1a. On purifie encore le composant 1b (30 mg) par chromatographie en couche mince dans des conditions semblables à 20 celles utilisées pour le composant 1a et le produit purifié (10,5 mg) a un spectre de masse identique à celui du composant 1a purifié.

EXEMPLE 2

En procédant d'une façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 1, mais en remplaçant l'étape de purification supplémentaire, par 25 chromatographie en couche mince, comme décrit ci-dessus, de l'ester méthylique brut de la (+)-(10 R et S, 15 S)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine E₁ (obtenu comme substance la plus proche de l'origine dans la chromatographie en colonne) par une étape de cristallisation de ladite substance à partir d'un mélange d'éther de pétrole (P.E. 60-80°C) et d'acétate d'éthyle, on 30 obtient l'ester méthylique de la (+)-(10 R et S, 15 S)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine E₁ sous forme d'un solide de P.F. 114-117°C.

EXEMPLE 3

On secoue à 27°C pendant 18 heures un mélange d'ester méthylique de la (+)-(10 R et S, 15 S)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine E₁ (14 mg), de 35 levure boulangère active (2,0 g) et d'une solution-tampon aqueuse à base de phosphate (20 ml; pH = 7). On filtre ensuite le mélange et on lave bien à fond

le résidu avec de l'acétate d'éthyle. On sépare la phase d'acétate d'éthyle et on extrait bien à fond la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle. On réunit les phases d'acétate d'éthyle et on les lave par une solution aqueuse de chlorure de sodium, on les sèche sur du sulfate de magnésium et on les évapore sous vide; ce qui donne un résidu jaune pâle (10 mg). On purifie ce résidu par chromatographie préparative en couche mince sur gel de silice, en éluant deux fois par un mélange (40/40/1 en volumes) d'acétate d'éthyle, de cyclohexane et d'une solution aqueuse d'acide formique à 90 % en poids, ce qui donne la (\pm)-(10 R et S, 15 S)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine E₁ (1,7 mg) [RMN (solution à environ 2 % en poids/volume dans de la deutéro-acétone) : multiplets à 0,8-1,0 δ , 1,1-1,8 δ , 1,85-2,35 δ , 3,9-4,3 δ , 5,4-5,75 δ].

Exemple de référence 1

On chauffe à reflux pendant 8 heures une solution d'acide (\pm)-(épo-xy-1,2 oxo-5 cyclopentyl)-7 heptanoïque (3,0 g) dans de d'acide acétique glacial (75 ml). On élimine ensuite sous vide l'excès d'acide acétique, ce qui donne une huile qui cristallise au repos. La recristallisation à partir d'un mélange d'eau et d'éthanol donne l'acide (\pm)-(acétoxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoïque (1,4 g), P.F. 62-65°C.

Analyse élémentaire : trouvé : C, 62,9; H, 7,8 %;

calculé pour C₁₄H₂₀O₅ : C, 62,7; H, 7,5 %.

Le spectre RMN d'une solution à 10 % de cet acide dans du deutérochloroforme présente les pics suivants :

multiplets à 2,45 δ et 3,0 δ (J = 19 cycles/seconde) (groupe méthylène de l'anneau),

triplet à 2,30 δ (groupe méthylène de la chaîne adjacent au groupe carboxy),

singulet à 2,1 δ (groupe acétoxy),

multiplet à 2,0-2,5 δ (groupe méthylène de la chaîne adjacent à l'anneau).

L'acide (\pm)-(époxy-1,2 oxo-5 cyclopentyl)-7 heptanoïque utilisé dans la préparation ci-dessus s'obtient comme suit :

On traite lentement une solution agitée d'acide (oxo-5 cyclopentène-1-yl)-7 heptanoïque (16,5 g) dans du méthanol (400 ml) par de l'eau oxygénée (32 ml; à 100 volumes) et par une solution 4N d'hydroxyde de sodium (28 ml), à 5-10°C, et on laisse reposer à la température ambiante pendant 18 heures. On concentre ensuite la solution sous vide (jusqu'à un volume de 100 ml) et on ajoute de l'eau (100 ml) au résidu. On lave le mélange avec du chloroforme et on rejette ce chloroforme. On acidifie alors la solution aqueuse jusqu'à pH 3 avec de l'acide acétique glacial. On extrait le mélange par du chloroforme, on lave l'extrait chloroformique par de l'eau et on le sèche sur

du sulfate de magnésium. On élimine le solvant sous vide, ce qui donne de l'acide (±)-(époxy-1,2 oxo-5 cyclopentyl)-7 heptanoïque (16,0 g) assez pur pour être utilisé dans la préparation de l'acide (±)-(acétoxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoïque sans autre purification.

5 L'acide(oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoïque utilisé dans la préparation ci-dessus se prépare comme suit :

On ajoute du réactif de Jones 8N [90 ml; préparé en dissolvant du trioxyde de chrome (24,0 g) dans un petit volume d'eau, en traitant avec précaution la solution par de l'acide sulfurique concentré (20,7 ml) et en la
10 diluant avec de l'eau jusqu'à un volume de 90 ml, tout en refroidissant] à une solution agitée d'(hydroxy-7 heptyl)-2 cyclopentène-2 one (39,2 g) dans de l'acétone (400 ml), à 10-22°C, à un débit tel que la coloration rouge sombre provoquée par l'addition d'une goutte de réactif de Jones ait tourné au vert avant l'addition de la goutte suivante . On agite ensuite le mélange résultant
15 à 15-20°C pendant 90 minutes. On dilue le mélange réactionnel avec suffisamment d'eau pour dissoudre les sels de chrome précipités, puis on l'extrait quatre fois par de l'éther diéthylique. On lave les extraits étherés réunis au moyen d'eau, puis on les extrait trois fois par une solution aqueuse 2N de carbonate de sodium. On acidifie ensuite les solutions aqueuses réunies jusqu'à
20 pH 1 en y ajoutant goutte à goutte de l'acide chlorhydrique concentré et on les extrait deux fois par de l'éther diéthylique. On sèche les extraits étherés réunis sur du sulfate de magnésium et on évapore sous vide, ce qui donne une huile qui cristallise au repos. Par recristallisation à partir d'un mélange d'éther de pétrole (P.E. 40-60°C) et d'éther diéthylique, on obtient l'acide
25 (oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoïque (28 g), P.F. 41-43°C.

Analyse élémentaire : trouvé : C, 68,1; H, 8,8 %;

calculé pour $C_{12}H_{18}O_3$: C, 68,5; H, 8,6 %.

L'(hydroxy-7 heptyl)-2 cyclopentène-2 one utilisée comme matière de départ dans la préparation ci-dessus se prépare comme suit :

30 On chauffe à reflux pendant 12 heures, sous atmosphère d'azote, un mélange de (tétrahydropyranyl-2 oxy)-7 heptanal (22 g) et de morpholino-1 cyclopentène (c'est-à-dire la morpholine énamine de la cyclopentanone) (21,4 g) dans du benzène (25 ml), et on élimine continuellement l'eau libérée, à l'aide d'une tête de Dean et Stark. On ajoute du benzène (10 ml), puis, goutte à
35 goutte, de l'acide chlorhydrique à 18 % (28 ml), et on agite le mélange pendant 2 heures. On sépare la couche organique et on l'évapore. On ajoute au résidu de l'acide chlorhydrique concentré (72 ml) et du butanol (300 ml). On chauffe le mélange à 100°C pendant 1 heure, puis on concentre la solution pour obtenir une huile. On y ajoute de l'éther diéthylique, on lave la solution étherée par
40 une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis par de l'eau, et on la sèche

sur du sulfate de sodium. On évapore le solvant et on distille le résidu sous pression réduite, ce qui donne la cyclopenténone cherchée (11,7 g), P.E. 125-170°C sous 0,15 mmHg, $n_D^{25} = 1,490$, $\lambda_{\max} 228 \text{ m}\mu$ (éthanol).

Exemple de référence 2

5 (\pm) -Acétoxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoate de méthyle

On traite une solution d'acide (\pm) -(acétoxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoïque (1,0 g; préparé comme décrit ci-dessus dans l'exemple de référence 1) dans de l'éther diéthylique anhydre (10 ml) par une solution de diazométhane (0,32 g) dans de l'éther diéthylique anhydre (5 ml). On laisse
10 le mélange réactionnel reposer à la température ambiante pendant 2 heures 1/2. On élimine sous vide l'éther diéthylique et l'excès de diazométhane, ce qui donne l'heptanoate cherché (1,06 g) [$\nu_{\max} 1740, 1720, 1625, 1380$ et 1240 cm^{-1} ; λ_{\max} (éthanol) $232 \text{ m}\mu$;
RMN (solution à environ 10 % dans du deutérochloroforme) : multiplets à 7,28 δ ,
15 3,35-2,7 δ , 2,7-2,2 δ , 2,5-2,0 δ , 2,0-1,05 δ , doublet de doublets à 5,15 δ ($J = 3$ cycles/seconde et 7 cycles/seconde), singulets à 3,7 δ et 2,1 δ].

Exemple de référence 3

On traite du (\pm) -(acétoxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoate de méthyle (7,66 g; préparé comme décrit ci-dessus dans l'exemple de référence 2)
20 par un mélange de carbonate de sodium (200 mg) et d'eau (1 ml) dans du méthanol (100 ml), et on laisse le mélange reposer à la température ambiante pendant 20 heures. Puis on évapore le méthanol sous vide, en maintenant la température à environ 20°C. On ajoute de l'eau (30 ml) au résidu et on extrait trois fois le mélange par de l'éther diéthylique. On lave les extraits étherés réunis au
25 moyen d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on les sèche sur du sulfate de magnésium et on évapore sous vide, ce qui donne une huile qui se solidifie au repos. On recristallise le solide à partir d'un mélange d'éther de pétrole (P.E. 40-60°C) et d'éther diéthylique, ce qui donne du (\pm) -(hydroxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoate de méthyle (2,21 g), P.F. 62,5-
30 63,5°C.

Analyse élémentaire : trouvé : C, 65,0; H, 8,5 %;

calculé pour $C_{13}H_{20}O_4$: C, 65,0; H, 8,4 %.

Exemple de référence 4

Le (\pm) -[(tétrahydropyranyl-2 oxy)-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl]-7
35 heptanoate de méthyle utilisé comme matière de départ dans l'exemple 1 se prépare comme suit :

On ajoute goutte à goutte une solution d'acide p-toluènesulfonique

(20 mg) dans du dichlorométhane anhydre (5 ml) à un mélange agité de (+)-(hydroxy-4 oxo-5 cyclopentène-1 yl)-7 heptanoate de méthyle (1,2 g; préparé comme décrit ci-dessus dans l'exemple de référence 3) et de dihydro-2,3 pyranne (0,48g) dans du dichlorométhane anhydre (20 ml), en refroidissant pour maintenir la
5 température en dessous de 30°C. Au bout d'une heure, on ajoute goutte à goutte une nouvelle quantité de dihydro-2,3 pyranne (0,3 g), et on agite le mélange pendant encore une heure. On ajoute de la pyridine (100 mg), et on lave le mélange par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on le sèche sur du sulfate de magnésium, et on l'évapore sous vide, à la fin
10 sous 0,1 mmHg et à 50°C pendant 4 heures, ce qui donne l'heptanoate cherché (1,9 g), sous forme d'une huile brune, assez pure pour être utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

La présente invention englobe dans son domaine les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un des nouveaux dérivés du cyclo-
15 pentane de formule générale (I) mentionnés plus haut, en association avec un support ou un enrobage pharmaceutiques. En pratique clinique, on administrera normalement les nouveaux composés de la présente invention par voie orale, vaginale, rectale ou parentérale.

Les compositions solides pour l'administration orale comprennent
20 les comprimés, les pilules, les poudres dispersables et les granulés. Dans ces compositions solides, un ou plusieurs des composés actifs sont mélangés avec au moins un diluant inerte tel que le carbonate de calcium, l'amidon de pommes de terre, l'acide alginique ou le lactose. Ces compositions peuvent aussi comprendre, comme c'est de pratique courante, des substances addition-
25 nelles autres que des diluants inertes, par exemple des agents lubrifiants, tels que le stéarate de magnésium. Les compositions liquides pour l'administration orale comprennent les émulsions, solutions, suspensions, sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables, contenant les diluants inertes habituellement utilisés en pharmacie, tels que l'eau et l'huile de paraffine. Outre les di-
30 luants inertes, ces compositions peuvent aussi comprendre des adjuvants, tels que des agents de mouillage et de suspension, des agents édulcorants, aromatisants, des parfums et des agents de conservation. Les compositions selon l'invention pour l'administration orale comprennent aussi les capsules de substance absorbable, telle que la gélatine, contenant une ou plusieurs des
35 substances actives avec ou sans addition de diluants ou d'excipients.

Les compositions solides pour l'administration vaginale comprennent les ovules préparés de façon connue en soi et contenant un ou plusieurs des composés actifs.

Les compositions solides pour l'administration rectale comprennent les suppositoires préparés de façon connue en soi et contenant un ou plusieurs des composés actifs.

Les préparations selon l'invention pour l'administration parentérale
5 comprennent les solutions, suspensions ou émulsions stériles aqueuses ou non-aqueuses. Comme solvants ou milieux de suspension non-aqueux, on peut citer le propylène-glycol, le polyéthylène-glycol, les huiles végétales telles que l'huile d'olive, et les esters organiques injectables tels que l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent aussi comprendre des adjuvants tels que
10 des agents de conservation, des agents mouillants, émulsifiants et dispersants. Ces compositions peuvent être stérilisées, par exemple par filtration à travers un filtre retenant les bactéries, par incorporation d'agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. On peut aussi les fabriquer sous la forme de compositions solides stériles, qui peuvent être dissoutes extemporanément dans
15 de l'eau stérile ou un autre milieu stérile injectable.

Le pourcentage d'ingrédient actif dans les compositions selon l'invention est variable, mais il est nécessaire qu'il représente une proportion telle qu'on obtienne un dosage convenant à l'effet thérapeutique désiré. Bien entendu, on peut administrer plusieurs formes de dosage unitaire à peu près en
20 même temps. En général, les préparations doivent normalement contenir au moins 0,025 % en poids de substance active quand elles sont destinées à l'administration par injection; pour l'administration orale, les préparations contiendront normalement au moins 0,1 % en poids de substance active. La dose à employer dépend de l'effet thérapeutique désiré, du mode d'administration et de la
25 durée du traitement. Chez l'adulte, les doses sont généralement comprises entre 0,02 et 2,0 mg en administration par aérosol pour les composés de formule (I) en tant que bronchodilatateurs, entre 0,0002 et 2,0 mg par kg de poids corporel en administration intraveineuse, de préférence en perfusion intraveineuse, au taux de 0,0001 à 1,0 mg par kg de poids corporel et par minute,
30 pour les composés de formule (I) en tant qu'hypotenseurs, entre 0,001 et 0,3 mg par kg de poids corporel par voie orale pour les composés de formule (I) en tant qu'inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique, et entre 0,01 et 1,0 mg par kg de poids corporel en administration intraveineuse, de préférence en perfusion intraveineuse, au taux de 0,02 à 20 µg par kg de poids corporel et
35 par minute, pour les composés de formule (I) en tant que stimulants de la contraction utérine. Si c'est nécessaire, ces doses peuvent être répétées quand et comme il est nécessaire.

Les composés de formule générale (I) peuvent être administrés par

voie orale comme bronchodilatateurs par toute méthode connue en soi pour l'administration par inhalation de médicaments qui ne sont pas eux-mêmes gazeux dans les conditions normales d'administration. Ainsi, une solution de l'ingrédient actif dans un solvant convenable, pharmaceutiquement acceptable, par exemple de l'eau, peut être nébulisée par un nébuliseur mécanique, par exemple un nébuliseur de Wright, pour donner un aérosol de particules liquides finement divisées, convenant à l'inhalation. Avantageusement, la solution à nébuliser est diluée, et des solutions aqueuses contenant de 0,2 à 20 mg, et de préférence de 0,2 à 5,0 mg, d'ingrédient actif par ml de solution conviennent particulièrement bien. La solution peut contenir des agents stabilisants, tels que le bisulfite de sodium, et des substances-tampons qui lui donnent un caractère isotonique, par exemple le chlorure de sodium, le citrate de sodium et l'acide citrique.

Les ingrédients actifs peuvent aussi être administrés oralement par inhalation sous la forme d'aérosols obtenus à partir de compositions pharmaceutiques autopropulsives. Les compositions qui conviennent pour cet usage peuvent être obtenues en dissolvant ou en mettant en suspension les ingrédients actifs sous forme finement divisée, de préférence micronisée jusqu'à une dimension moyenne des particules inférieure à 5 microns, dans des solvants pharmaceutiquement acceptables, tels que l'éthanol, qui soient des co-solvants aidant à la dissolution des ingrédients actifs dans les propulseurs liquides volatils décrits ci-après, ou dans des agents de suspension ou de dispersion pharmaceutiquement acceptables, par exemple des alcools aliphatiques, tels que l'alcool oléique, et en incorporant les solutions ou suspensions obtenues aux propulseurs liquides volatils pharmaceutiquement acceptables, dans les récipients pressurisés usuels qui peuvent être faits de n'importe quelle matière convenable, par exemple du métal, du plastique ou du verre, capable de supporter la pression engendrée par le propulseur volatil dans le récipient. Des gaz pharmaceutiquement acceptables sous pression, tels que l'azote, peuvent aussi être utilisés comme propulseurs. Le récipient pressurisé est de préférence équipé d'une valve doseuse qui libère une quantité déterminée de composition autopropulsive pour aérosol en une seule dose.

Les propulseurs liquides volatils qui conviennent sont connus des spécialistes et comprennent des alcanes fluorochlorés contenant de 1 à 4, de préférence 1 ou 2, atomes de carbone, par exemple le dichlorodifluorométhane, le dichlorotétrafluoroéthane, le trichloromonofluorométhane, le dichloromonofluorométhane et le monochlorotrifluorométhane. De préférence, la tension de vapeur du propulseur liquide volatil est de 1,75 à 4,6 kg/cm², de préférence de 2 à 4 kg/cm², à 21°C. Comme il est bien connu, des propulseurs liquides

volatils de différentes tensions de vapeur peuvent être mélangés en proportions variables pour donner un propulseur ayant une tension de vapeur appropriée à la production d'un aérosol satisfaisant, et convenant au récipient choisi. Par exemple, on peut mélanger en proportions variables du dichlorodifluorométhane 5 (tension de vapeur $5,98 \text{ kg/cm}^2$ à 21°C) et du dichlorotétrafluoroéthane (tension de vapeur $1,97 \text{ kg/cm}^2$ à 21°C) pour obtenir des propulseurs ayant des tensions de vapeur intermédiaires entre celles de ces deux constituants; par exemple, un mélange de dichlorodifluorométhane et de dichlorotétrafluoroéthane dans des proportions pondérales respectives de 38/62 a une tension de vapeur de 10 $3,72 \text{ kg/cm}^2$ à 21°C .

On peut préparer les compositions pharmaceutiques autopropulsives en dissolvant la quantité requise d'ingrédient actif dans le co-solvant ou en mélangeant la quantité requise d'ingrédient actif avec une quantité déterminée d'agent de suspension ou de dispersion. On introduit ensuite une quantité 15 déterminée de cette composition dans un récipient ouvert destiné à être utilisé comme récipient pressurisé. On refroidit alors le récipient et son contenu en dessous de la température d'ébullition du propulseur volatil qu'on utilisera. On ajoute ensuite la quantité nécessaire de propulseur liquide, refroidi en dessous de son point d'ébullition, et on mélange le contenu du 20 récipient. Puis on scelle ce dernier avec le dispositif à valve choisi, sans laisser la température s'élever au-dessus de la température d'ébullition du propulseur. On laisse ensuite la température du récipient scellé s'élever jusqu'à la température ambiante, tout en le secouant pour assurer la complète homogénéité du contenu, de façon à obtenir un récipient pressurisé convenant 25 pour engendrer des aérosols pour inhalation. On peut aussi introduire dans le récipient ouvert la solution de l'ingrédient actif dans le co-solvant ou le mélange de l'ingrédient actif et de l'agent de suspension ou de dispersion, sceller le récipient avec une valve et introduire le propulseur liquide sous pression.

30 Les moyens pour la production de compositions autopropulsives pour engendrer des aérosols pour l'administration de médicaments sont décrits en détail, par exemple, dans les brevets américains 2 868 691 et 3 095 355.

De préférence, les compositions pharmaceutiques autopropulsives selon la présente invention contiennent de 0,2 à 20 mg, plus particulièrement de 0,2 35 à 5,0 mg, d'ingrédient actif par ml de solution ou de suspension. Il est important que le pH des solutions et des suspensions utilisées, selon la présente invention, pour engendrer des aérosols soit maintenu entre 3 et 8, et il est préférable que ces solutions et suspensions soient stockées à 4°C ou au-dessous pour éviter la désactivation pharmacologique de l'ingrédient actif.

Dans la mise en oeuvre de la présente invention, on doit choisir les moyens pour la production d'un aérosol pour inhalation en fonction des propriétés physico-chimiques de l'ingrédient actif.

Par le terme "pharmaceutiquement acceptable" appliqué dans le présent
5 texte aux solvants, agents de suspension ou de dispersion, propulseurs liquides et gaz, on entend des solvants, agents de suspension ou de dispersion, propulseurs liquides et gaz qui ne sont pas toxiques quand on les utilise dans des aérosols convenant à la thérapeutique par inhalation.

Il est hautement désirable que les aérosols aient des dimensions
10 particulières de moins d'environ 10 microns et, de préférence, de moins de 5 microns, par exemple entre 0,5 et 3 microns, pour assurer une distribution efficace aux bronchioles les plus étroites. De préférence, l'administration se fait au moyen de dispositifs permettant d'administrer des quantités déterminées des ingrédients actifs, par exemple au moyen des valves doseuses
15 mentionnées plus haut.

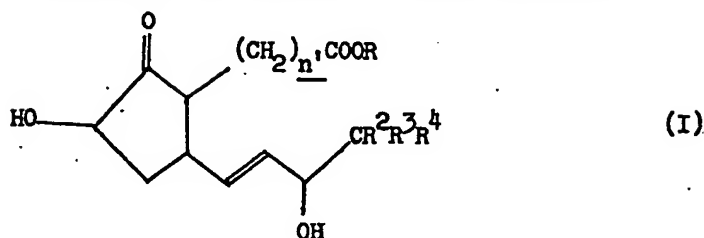
L'exemple suivant illustre les compositions pharmaceutiques conformes à l'invention.

EXEMPLE 4

On dissout de la (+)-(10 R et S, 15 S)-déso-
20 xy-11 hydroxy-10 prostaglandine E₁ (300 mg) dans de l'éthanol (1 ml) et on ajoute la solution obtenue à une solution aqueuse (12 ml) contenant du carbonate de sodium (50 mg). On ajoute ensuite une solution aqueuse de chlorure de sodium (0,9 % en poids/volume; 2 ml) pour obtenir un volume final de 15 ml. Puis on stérilise la solution par passage à travers un filtre retenant les
25 bactéries et on l'introduit par portions de 1,5 ml dans des ampoules de 5 ml, ce qui donne 30 mg du dérivé de l'acide heptanoïque (sous la forme de son sel de sodium) par ampoule. On lyophilise le contenu des ampoules et on les scelle. Le contenu d'une ampoule dans un volume convenable, par exemple 2 ml, d'eau stérile ou de sérum physiologique donne une solution prête pour l'administra-
30 tion par injection.

REVENDICATIONS

1. Dérivés du cyclopentane de formule générale :



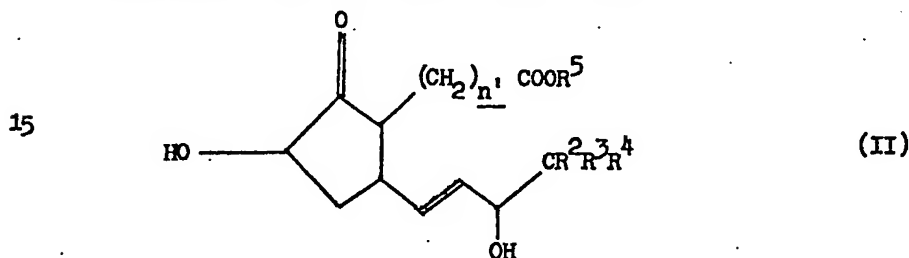
(dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, R² et R³ représentent chacun un atome d'hydrogène, R⁴ représente un groupe n-butyle et n' est égal à 6) et, quand R représente un atome d'hydrogène, leurs sels non-toxiques.

2. L'ester méthylique de la (+)-(10R et S,15S)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine E₁.

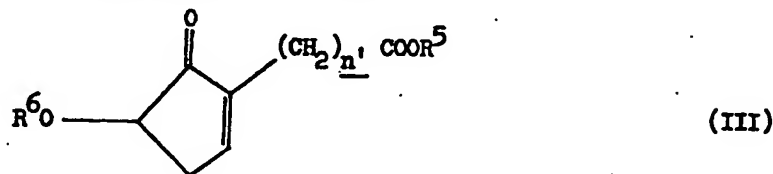
10 l'ester méthylique de la (+)-(10R et S, 15R)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine E₁,

la (+)-(10R et S, 15S)-désoxy-11 hydroxy-10 prostaglandine E₁.

3. Procédé de préparation des dérivés du cyclopentane selon la revendication 1 qui ont la formule générale :



(dans laquelle R⁵ représente un groupe méthyle, et R², R³, R⁴ et n' sont tels que définis dans la revendication 1), caractérisé en ce qu'on fait réagir des composés de formule générale :

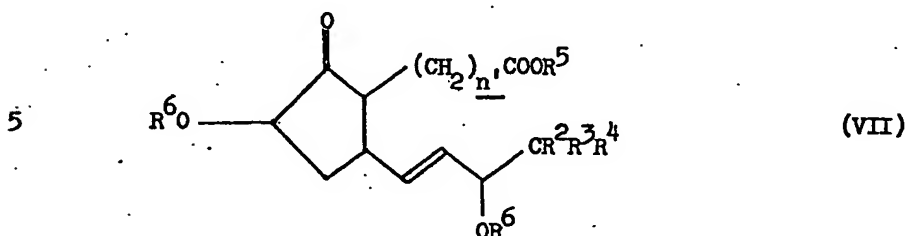


20 (dans laquelle R⁵ et n' sont tels que définis ci-dessus et R⁶ représente un groupe protecteur convenable, labile en milieu acide) avec une solution d'un

composé de formule générale :



(dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 et R^6 sont tels que définis ci-dessus) en présence d'un composé du cuivre, pour former des produits de formule générale :



(dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 et n sont tels que définis ci-dessus, les groupes représentés par les symboles R^6 étant identiques ou différents), puis on hydrolyse les composés de formule (VII) en milieu modérément acide pour former des composés de formule (II).

- 10 4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on fait réagir le composé de formule générale (III) avec la solution du composé de formule générale (VI) dans un éther, plus particulièrement l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane, en milieu anhydre, sous atmosphère inerte, plus particulièrement sous azote ou sous argon, et à basse température, plus parti-
- 15 culièrement de -10 à $-80^\circ C$, et plus particulièrement en présence d'un composé cuivreux soluble dans l'éther utilisé comme solvant.

5. Procédé selon la revendication 3 ou 4, caractérisé en ce que le groupe R^6 labile en milieu acide est un groupe tétrahydropyranyle-2, non-
- 20 substitué ou substitué par au moins un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone; ou est un groupe tétrahydrofuranyle-2, un groupe trialcocylsilyle de formule générale :



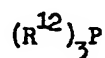
- (dans laquelle R^7 et R^8 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupe méthyle ou éthyle, et R^9 représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone), ou un groupe alcoxy-1 alcoyle de formule générale :
- 25



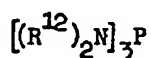
dans laquelle R^{10} représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone et R^{11} représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

- 5 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, caractérisé en ce que l'hydrolyse des composés de formule (VII) est effectuée au sein d'acide acétique aqueux d'une concentration de 60 à 80% en volumes et en présence d'un solvant organique inerte, plus particulièrement l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane avec exécution de l'hydrolyse à une
- 10 température comprise entre 15 et 50°C.

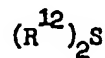
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 6, caractérisé en ce que le composé du cuivre est un complexe formé par un alcynyl-cuivre, plus particulièrement le pentynyl-cuivre, avec une phosphine tertiaire soluble dans l'eau, plus particulièrement l'hexaméthylphosphotriamide, ou par
- 15 un halogénure cuivreux, plus particulièrement l'iodure cuivreux, avec des composés de formules générales (VIII), (IX) ou (X) :



(VIII)



(IX)

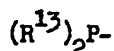


(X)

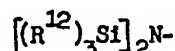
ou avec des coordinats de formules générales (XI), (XII) ou (XIII) :



(XI)



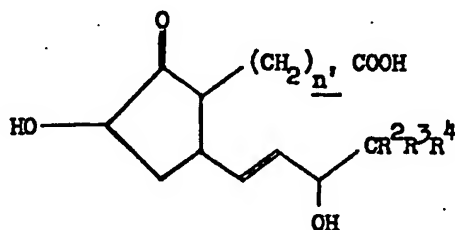
(XII)



(XIII)

- 20 formules dans lesquelles R^{12} représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone et R^{13} représente un groupe aryle.

8. Procédé de préparation des dérivés du cyclopentane selon la revendication 1 qui ont la formule générale :



(XIV)

(dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 et n' sont tels que définis dans la revendication 1),
ou de leurs sels, caractérisé en ce qu'on hydrolyse, par action de levure,
plus particulièrement de levure boulangère, en milieu aqueux, un composé de
formule générale (II) selon la revendication 3, dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 , R^5
5 et n' sont tels que définis dans la revendication 3, après quoi on transforme
ou non, par des méthodes connues en soi, le composé obtenu, de formule (XIV),
en un de ses sels.

9. Compositions pharmaceutiques comprenant, à titre d'ingrédient
actif, au moins un composé selon la revendication 1, ou un de ses sels non-
10 toxiques, en association avec un support ou un enrobage pharmaceutiques.